

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Makrofag

Makrofag merupakan sel fagosit mononuklear yang utama di jaringan dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan kompleks molekul asing lainnya. Makrofag diproduksi di sumsum tulang belakang dari sel induk mieloid yang mengalami proliferasi dan dilepaskan ke dalam darah sesudah atau satu periode melalui fase monoblas-fase promonosit-fase monosit. Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag.

Makrofag sebagai sel fagosit mampu membunuh kuman melalui dua mekanisme:<sup>14-15</sup>

1. Proses oksidatif (*oxygen dependent mechanisms*)

Proses oksidatif yang terjadi berupa peningkatan penggunaan oksigen, peningkatan proses *hexose monophosphate shunt* (HMPS), peningkatan produksi *hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan produksi beberapa senyawa seperti *superoxide anion*, *hydroxyl radicals*, *single oxygen*, *myeloperoxidase* yang dapat saling bereaksi diantaranya: *enzymatic generation of superoxide anion*, *spontaneous generation of single oxygen and hydroxyl radicals* dan *enzymatic generation of halogenating compound*; reaksi-reaksi ini menghasilkan metabolit oksigen yang toksik sehingga dapat digunakan untuk membunuh kuman.<sup>16</sup>

2. Proses non oksidatif (*oxygen independent mechanism*)

Proses non oksidatif berlangsung dengan bantuan berbagai protein seperti *hydrolytic enzyme, defensins (cationic protein), lysozyme, lactoferrin* dan *nitric oxide synthase (NOS)*. Pada aktivitas *nitric oxide synthase (NOS)* diperlukan bantuan  $IFN\gamma$  dan  $TNF\alpha$  tipe I yang dapat meningkatkan produksi NO dari makrofag di organ limfe.<sup>16</sup>

Makrofag dalam darah dapat diaktivasi oleh berbagai macam stimulant atau aktivator, termasuk mikroba dan produknya, kompleks antigen antibodi, inflamasi, limfosit T tersensitasi, sitokin dan trauma. Makrofag yang teraktivasi mempunyai jumlah lisosom yang meningkat dan menghasilkan serta melepaskan IL-1, yang mempunyai aktivitas luas dalam inflamasi. IL-1 berperan dalam terjadinya demam dan aktivasi sel limfoid, menyebabkan pelepasan sitokin lainnya.<sup>17</sup>

Menurut fungsinya, makrofag dibagi menjadi 2 golongan, pertama sebagai fagosit professional dan kedua sebagai APC (*antigen presenting cell*) yang berfungsi menyajikan antigen kepada limfosit. Makrofag sebagai fagosit professional, sel ini dapat menghancurkan antigen dalam fagolisosom, dan juga melepaskan berbagai enzim dan isi granula ke luar sel, bersama-sama dengan sitokin seperti *tumor necrosis factor (TNF)* yang dapat membunuh organisme patogen.<sup>14,18</sup>

Pengenalan makrofag terhadap substansi asing dimungkinkan oleh adanya reseptor untuk fosfolipid sedangkan fungsi sebagai sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan benda-benda asing

karena sel ini antara lain mempunyai sejumlah lisosom di dalam sitoplasma yang mengandung *hidrolase* maupun *peroksidase* yang merupakan enzim perusak yang dibutuhkan untuk pembunuhan intraselluler. Enzim-enzim ini dapat keluar dari fagosom dan sel. Makrofag juga mengekspresikan MHC kelas II pada permukaannya.<sup>19</sup>

Makrofag ini tidak bekerja sendiri dalam menanggulangi infeksi. Mereka berinteraksi dengan limfosit yang juga mengumpul di tempat invasi bakteri. Proses pengaktifan makrofag bukanlah proses tunggal. Untuk melihat apakah makrofag teraktifasi maka dilakukan pengukuran tertentu misalnya kemampuan *killing* terhadap mikroba. Pengukuran lain misalnya kemampuan *killing* terhadap sel tumor. Aktifasi makrofag diakibatkan adanya peningkatan transkripsi gen-gen. Peningkatan ekspresi gen-gen tersebut maka makrofag dapat melakukan fungsi yang tidak dapat dilakukan oleh sel yang sama dalam keadaan istirahat. Fungsi tersebut antara lain adalah *killing* bakteri yang sudah difagositosis. Sitokin aktifator makrofag yang poten adalah IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  bukanlah satu-satunya sitokin yang mengaktifasi makrofag, tetapi makrofag juga diaktifkan oleh kontak dengan limfosit T melalui CD40. Beberapa ciri yang menunjukkan makrofag teraktifasi diuraikan sebagai berikut:<sup>16,20</sup>

1. Makrofag teraktifasi akan meningkat kemampuan *killing*-nya terhadap mikroorganisme.

*Killing* terhadap bakteri menyangkut proses fagositosis dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Sitokin seperti IFN- $\gamma$  akan meningkatkan endositosis maupun fagositosis oleh monosit. Fagositosis terhadap partikel tertentu dapat ditingkatkan dengan opsonisasi bakteri yaitu dengan melapisi bakteri dengan molekul IgG atau komplemen. IFN menyebabkan ekspresi reseptor dengan ikatan kuat terhadap bagian Fc dari IgG pada makrofag meningkat. Bakteri yang telah masuk ke dalam fagolisosom sel maka makrofag ini akan melakukan pembunuhan dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) melalui jalur *reactive oxygen intermediates* (ROI).

Proses *killing* terhadap bakteri dibedakan menjadi 2 yaitu untuk bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Bakteri ekstraseluler setelah dicerna di dalam *fagolisosom* dengan menggunakan ROS termasuk NO sebagai zat toksik yang berperan dalam pembunuhan bakteri. Makrofag akan mengenali antigen bakteri tersebut dan mengekspresikannya ke permukaan sel makrofag bersama dengan MHC II yang selanjutnya akan dikenali oleh sel T-*helper* CD4 yang akan mensekresikan IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  ini akan mengaktifasi proses pencernaan dalam fagolisosom makrofag. Sedangkan pada bakteri intraseluler, setelah masuk di dalam fagolisosom bakteri ini akan masuk ke sitoplasma makrofag dan *survive* di dalam sel APC tersebut. Bakteri ini akan mempengaruhi sel *host*

untuk mensintesa protein-protein tertentu, yang merupakan antigen yang akan dipresentasikan ke permukaan makrofag bersama MHC I. MHC I ini akan dikenali oleh CTL CD8 yang selanjutnya akan dilakukan proses *killing*.<sup>21-22</sup>

2. Makrofag teraktifasi akan memacu inflamasi akut dengan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi.

Beberapa mediator seperti *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin dan leukotrien disintesis oleh makrofag sendiri dan yang lainnya dihasilkan dari molekul-molekul plasma sebagai tanggapan atas enzim dan molekul-molekul terkait yang dihasilkan oleh makrofag. Contohnya makrofag dapat menghasilkan *tissue factor* yang dapat menginisiasi *clotting cascade* ekstrinsik. Trombin sebagai protease darah yang teraktifasi selama *clotting cascade* akan menyebabkan neutrofil dan sel endotel mensintesis PAF. Pemberian IFN- $\gamma$  akan meningkatkan kapasitas biosintesis makrofag untuk membentuk mediator semacam *tissue factor*. Akibat mediator-mediator yang dilepaskan maka terjadilah inflamasi lokal.<sup>22-23</sup>

3. Makrofag teraktifasi akan meningkat efisiensinya sebagai sel APC.

Peningkatan kapasitas presentasi antigen berhubungan dengan ekspresi molekul MHC I maupun MHC II pada permukaan sel makrofag setelah mengenali/berinteraksi dengan antigen. IFN- $\gamma$  diketahui sebagai aktifator untuk transkripsi gen-gen MHC kelas II untuk infeksi bakteri, dan MHC I untuk sel tumor dan virus. Fungsi kostimulator juga

meningkat pada makrofag yang teraktifasi. Makrofag yang teraktifasi mengekspresikan molekul-molekul keluarga B7 dan meningkatkan kadar ICAM-1 dan LFA-3. Akhirnya makrofag akan teraktifasi menghasilkan sitokin seperti IL-12 atau IFN- $\gamma$  yang memacu differensiasi limfosit. Akan tetapi, bila proses inflamasi dan aktivasi makrofag gagal mengeradikasi mikroba / tumor maka produk-produk makrofag teraktifasi yang frustrasi ini akan dapat menyebabkan reaksi hipersensitifitas tipe IV. Produk ekspresi dari sitokin-sitokin makrofag tersebut akan memodifikasi lingkungan jaringan lokal, selanjutnya dimulailah penghancuran/perusakan jaringan lokal (*delayed type hypersensitivity / T-cell mediated cytotoxicity*).<sup>22-23</sup>

## 2.2. Fagositosis Makrofag

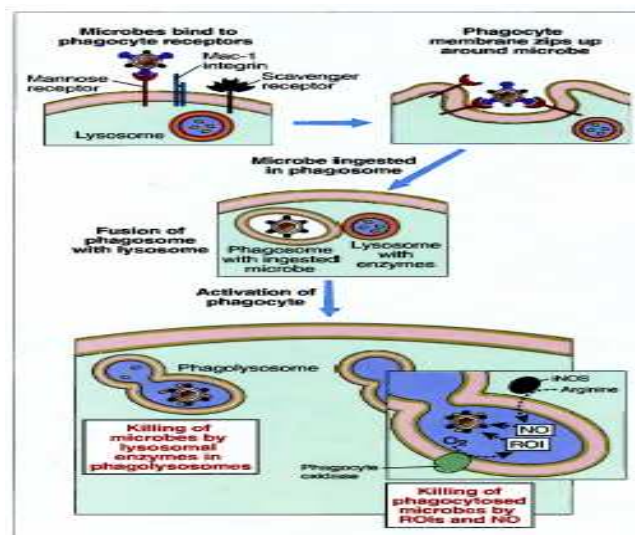
Fagositosis merupakan suatu istilah yang secara harfiah berarti sel makan, dapat dipersamakan dengan pinositosis yang berarti sel minum. Fagositosis merupakan suatu proses atau cara untuk memakan bakteri atau benda asing yang dilakukan di mana setelah benda asing atau bakteri melekat pada permukaan makrofag, maka makrofag membentuk sitoplasma dan melekat ke dalam, membungkus bakteri atau benda tersebut. Tonjolan sitoplasma yang saling bertemu itu akan melebur menjadi satu sehingga benda asing atau bakteri akan tertangkap di dalam sebuah vakuol fagostik intra sel. Lisozom yang merupakan suatu sistem pencernaan intrasel dengan kemampuan memecah materi yang berasal dari luar maupun dari dalam, jadi

lisozom akan menyatu dengan vakuol dengan demikian akan memusnahkan bakteri atau benda asing tersebut.<sup>24,25,26</sup>

Fagositosis yang efektif pada invasi kuman dini akan dapat mencegah timbulnya infeksi. Sel fagosit dalam kerjanya juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik.

Proses fagositosis oleh makrofag berlangsung dalam 5 fase yaitu:

1. Kemotaksis (leukosit pmn dan monosit)
2. Adhesi (partikel diselimuti opsonin)
3. Ingesti (penelanan)
4. Degranulasi (fusi fagosom dan lisosom)
5. Pembunuhan

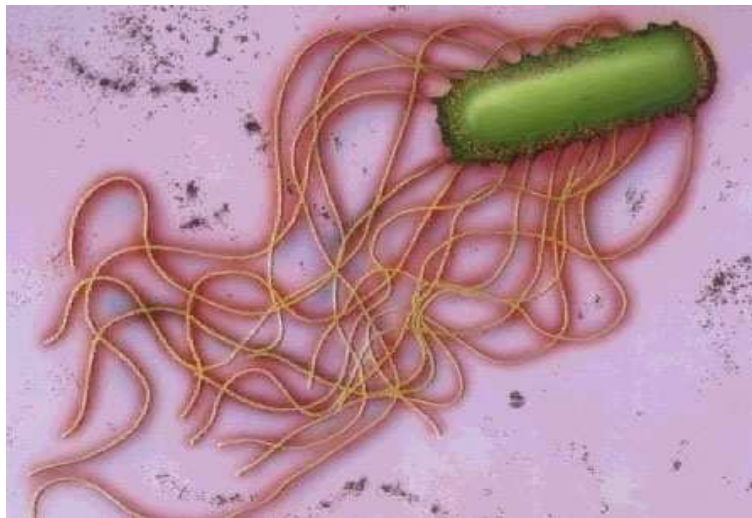


Gb 1. Fagositosis dan penghancuran mikroba intraseluler.  
Dikutip dari Abbas.<sup>22</sup>

## 2.3. *Salmonella typhimurium*

### 2.3.1 Aspek Bakteriologi

*Salmonella typhimurium* termasuk Enterobacteriaceae, merupakan bakteri berbentuk batang gram negatif. *Salmonella typhimurium* merupakan organisme kompleks yang menghasilkan berbagai faktor virulensi, termasuk antigen permukaan, invasive, endotoksin, sitotoksin, dan enterotoksin. Peran masing-masing faktor virulensi menyebabkan *Salmonella typhimurium* mampu menimbulkan berbagai sindrom dalam tubuh inang yang berbeda.<sup>27</sup>



Gambar 2. *Salmonella typhimurium*.  
Dikutip dari Anonym.<sup>28</sup>

### 2.3.2 Patogenesis Penyakit

*Salmonella typhimurium* yang masuk ke dalam saluran cerna akan menembus epitel illeosekal dan bermultiplikasi dalam folikel limfoid intestinal, kemudian mengikuti aliran limfe memasuki sirkulasi darah menuju organ RES terutama hepar dan limpa serta organ lain sehingga akan



menyebabkan perubahan histopatologik organ-organ tersebut. Kemungkinan kedua adalah bakteri mencapai sirkulasi karena terbawa makrofag yang terinfeksi *Salmonella typhimurium* memasuki epitel ileum dengan cara invaginasi pada mikrovili yang akan membesar dan menyatu bersamaan dengan masuknya bakteri tersebut melalui *brush border*. *Salmonella typhimurium* dapat merusak permukaan penghubung yang menyatukan sel epitel dan melakukan penetrasi pada barrier epitel melalui radang interseluler. Pembengkakan plak peyeri yang berwarna merah muda terjadi diakhir minggu pertama, namun permukaan mukosa tetap utuh. Kelenjar limfe mesenterium juga membesar dan terdapat area nekrotik serta hemoragik. Akhir minggu ketiga dasar ulkus meluas sampai lapisan otot, permukaan usus tertutup serosa dan bisa menjadi peritonitis fibrosa.<sup>29-30</sup>

Perubahan histopatologi hepar terjadi akibat dari endotoksin *Salmonella typhimurium* dan reaksi imun melawan kuman sehingga timbul jejas pada sel hepatosit yang bersifat *reversible*. Perubahan histopatologi hepar dapat dilihat dengan mikroskop cahaya di mana akan terlihat gambaran degenerasi lemak disertai pembengkakan sel sebagai manifestasi pertama jejas akibat pergeseran air ekstra ke intrasel. Hepar mengalami hiperemia, lebih lunak dan membengkak serta dapat terjadi pembentukan abses. *Cloudy swelling* juga bisa terjadi pada minggu pertama infeksi. Terjadi degenerasi *ballooning* dengan vakuolisasi sel-sel hepatosit. Proliferasi sel kupffer, limfosit, dan neutrofil muncul diantara sel-sel hepatosit yang disertai pembentukan fokal *nodul typhoid*.<sup>30</sup>

Infeksi *Salmonella typhimurium* melibatkan limpa sehingga organ tersebut mengalami hiperplasia dan hipertropi, lunak dan membengkak akibat proliferasi limfosit di pulpa merah serta infiltrasi neutrofil dan makrofag ke dalam limpa. Aktivasi limfosit limpa disebabkan oleh respons imun dan peran makrofag serta sel NK dengan dikeluarkannya sitokin seperti  $IFN\gamma$  dan  $TNF\alpha$ . Gambaran histopatologi mungkin tampak splenitis, nekrosis multifokal dan sering disertai dengan koloni bakteri.<sup>30-31</sup>

Respons imun terhadap *Salmonella typhimurium* meliputi sistem imun natural (*non specific*) dan sistem imun adaptif (*specific*). Sistem imun natural berfungsi untuk mengidentifikasi dan melawan mikroba serta penanda imun adaptif. Respons imun natural dimulai dengan pengenalan komponen bakteri seperti LPS dan DNA, diikuti pengambilan dan penghancuran bakteri oleh sel fagosit yang memfasilitasi proteksi *host* terhadap infeksi. Peran ini dilakukan oleh makrofag, sel NK, dan neutrofil. Adapun pengeluaran mediator inflamasi berfungsi untuk memperkuat respons imun. Makrofag mensekresi IL-1, IL6, IL8, IL12, IL-15, IL-18 dan  $TNF\alpha$ . IL-1, IL-6, dan  $TNF\alpha$  bekerja sinergis untuk meningkatkan aktivasi sel T dan respons radang akut. IL-8 membantu menarik neutrofil ke tempat infeksi. IL-12 mengaktivasi sel NK dan memicu diferensiasi  $CD4^+$  menjadi Th1. IL-12 juga meningkatkan kemampuan bakterisidal fagosit, meningkatkan  $IFN\gamma$ , dan meningkatkan sintesis NO. Makrofag juga mengeluarkan ROI dan RNI yang dapat meningkatkan mekanisme membunuh bakteri. Makrofag mampu menghancurkan bakteri dengan

*respiratory burst* yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) seperti *superoksida*, *hidrogen peroksidase* dan NO.<sup>29,30,31</sup>

Neutrofil mampu menghasilkan *oxidative burst* seperti makrofag yang berkontribusi dalam membunuh bakteri. Nitrit oksida (NO) diproduksi bersama dengan L-sitrulin melalui oksidasi enzimatik dari L-arginin. Produksi NO distimulasi oleh IFN $\gamma$ , TNF alfa, IL-1 dan IL-2. Nitrit oksida merupakan implikasi respons terhadap bakteri intraseluler seperti *Salmonella typhimurium* yang tercermin dengan melimpahnya NO di bagian luar fagosom. ROI dan NO dapat berinteraksi dengan membentuk spesies antimikroba yang lebih toksik seperti peroksi-nitrit yang dapat meningkatkan daya bunuh makrofag terhadap *Salmonella typhimurium*.<sup>31</sup>

### 2.3.3 Manifestasi Klinik

Infeksi *Salmonella typhimurium* dapat terjadi dalam tiga kesatuan gejala klinik yang berbeda, terbatas pada gastrointestinal, septikemia dengan lesi fokal atau demam enterik misalnya demam tifoid. Gastrointestinal *Salmonella typhimurium* merupakan infeksi yang hanya terjadi pada kolon dan biasanya terjadi setelah 18-24 jam penelanan bakteri. Penyakit ditandai oleh diare, demam, dan sakit perut. Hal ini biasanya terbatas sekitar 2-5 hari. Sebagian kasus tidak memperlihatkan sakit. Dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit merupakan ancaman dalam meluasnya kasus penyakit ini.<sup>32</sup>

Septikemia *Salmonella typhimurium* diperpanjang dan ditandai dengan demam, anoreksia, kedinginan dan anemia. Lesi fokal dapat berkembang dalam sejumlah jaringan, menghasilkan osteomielitis skunder, pneumonia, abses paru meningitis dan endokarditis. Gastroenteritis jarang, bahkan tidak ada.<sup>32-33</sup>

#### 2.3.4. Tanda dan Gejala Klinis Mencit Terinfeksi *Salmonella typhimurium*

Tanda dan gejala klinis mencit telah terinfeksi *Salmonella typhimurium* yang lazim meliputi diare, bulu kasar, berat badan turun, lemah, mortalitas berbeda-beda dari 100% pada galur peka sampai 50% pada galur yang kurang peka.<sup>33-34</sup>

*Salmonellosis* pada mencit dapat didiagnosis dengan isolasi dan identifikasi organisme dari tinja, darah, hati atau limpa. Pemeriksaan pada mencit yang telah mati menunjukkan radang pada selaput lendir usus kecil. Organisme mencapai hati melalui vena porta, terjadi nekrosis sel-sel hati berbentuk pulau-pulau dan proliferasi makrofag. Limpa membesar, penuh darah dan disertai nekrosis fokal, sedangkan dalam keadaan kronis, lesi lebih menyolok. Hati membesar, berwarna coklat sampai kuning kecoklat-coklatan, rapuh dan mudah pecah.<sup>33-34</sup>

#### 2.4. Nitrit Oksida

NO disintesa dengan prekursor asam amino L-arginin, serta resiklingnya adalah L-sitrulin. Reaksi ini dikatalase oleh enzim *nitrit oxide syntase* (NOS). Saat ini telah diketahui ada 3 bentuk dari NOS yaitu : endotelial (eNOS), neuronal dan *macrophage inducible isoenzymes* (iNOS). Molekul NO bersifat toksik pada berbagai sel, namun bila terdapat dalam sel darah merah NO makrofag dapat membunuh sel tumor, jamur, dan bakteri.<sup>35-36</sup>

Proses produksi nitrit oksida diawali dari terpaparnya makrofag oleh lipopolisakarida dari *Salmonella typhimurium* sehingga jalur produksi *reactive nitrogen intermediate* (RNI) terinduksi. RNI akan berperan pada fase awal dan berikutnya pada aktifitas antibakteri makrofag. Jenis-jenis RNI ini adalah NO, nitrat dan nitrit. Makrofag menciit yang teraktifasi oleh sitokin IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2 dan lipid A dari lipopolisakarida (LPS) bakteri dengan bantuan inducible *nitric oxide synthase* (iNOS) akan terinduksi untuk membentuk NO dari precursor L-arginin. NO mempunyai aktifitas antimikroba yang penting terhadap *Salmonella typhimurium*.<sup>31,35-36</sup>

Sejumlah sel akan teraktivasi pada keadaan sepsis oleh karena agen *proinflammatory* yang spesifik seperti endotoksin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan IL-1 akan menginduksi aktifnya *isoform calcium-independent* NOS. Ekspresi iNOS yang meningkat akibat terpapar oleh endotoksin memicu produksi sitokin inflamasi oleh sel pertahanan tubuh, paling banyak pada sel makrofag. Endotoksin akan menyebabkan makrofag memproduksi

bermacam-macam sitokin, salah satunya adalah IL-12, dimana IL-12 akan mengaktifkan sel *natural killer* (NK) untuk memproduksi IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  ini akan meningkatkan proliferasi dan aktivasi dari makrofag dalam melakukan fagositosis. Enzim fagositosis pada makrofag antara lain adalah *phagocyte oxidase* dan iNOS.<sup>37</sup>

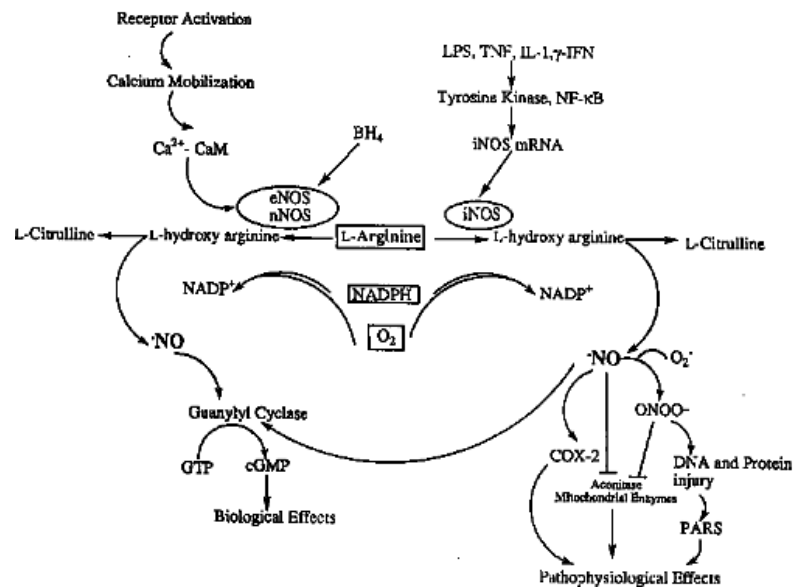
Aktivasi iNOS selama respons inflamasi sebagian besar diregulasi pada tingkat transkripsi, meski dapat juga terjadi pada tingkat post transkripsi dan post translasi. Sejumlah faktor transkripsi, seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B), *IFN regulatory factor-1* (IRF-1), *signal transducer and activator of transcription* (Stat1 $\alpha$ ), dan Oct-1, diinduksi dan diaktivasi oleh LPS dan sitokin, berperan sebagai promotor gen iNOS untuk mengaktifkan transkripsi. NF- $\kappa$ B yang merupakan suatu protein faktor transkripsi yang terdapat pada makrofag akan teraktivasi akibat toksin dari bakteri seperti LPS. Proses ini akan menyebabkan peningkatan mediator proinflamasi seperti IL-8, TNF- $\alpha$ , *intercellular adhesion molecule*, serta *cyclooxygenase-2*. Disisi lain NF- $\kappa$ B juga dapat diaktivasi oleh *innate immunity* seperti IL-1, IL-18 dan TNF- $\alpha$ .<sup>38</sup>

Tingginya kadar *nitric oxide* (NO) yang diproduksi oleh iNOS dapat berfungsi sebagai bakterisidal dan juga efek anti-apoptosis. iNOS dapat terinduksi dalam dinding pembuluh darah oleh sitokin dan oleh endotoksin lipopolisakarida, yang bekerja melalui pelepasan sitokin.<sup>37,39</sup>

NO memegang peranan penting dalam kerusakan sel, baik untuk sitostatik maupun sitotoksik yang tidak hanya untuk menyerang

mikroorganisme tetapi juga untuk sel yang memproduksi dan untuk sel di sekitarnya. Laporan mengenai inhibitor NOS maupun donor NOS bermanfaat dalam melawan beberapa bentuk penyakit. Hal ini mungkin sesuai dengan dualisme NO, di mana pada satu sisi sebagai sitotoksik dan pada sisi lain merupakan vasodilator dan juga berpotensi sebagai proteksi. NO berperan ganda dalam reaksi inflamasi, dari penyebab vasodilatasi dan edema, sampai pada sitotoksik terhadap jaringan melalui modulasi aktivitas ujung saraf sensorik dan leukosit.<sup>39-40</sup>

Nitrit oksida adalah elektron yang tidak berpasangan dan sangat reaktif, dapat berdifusi ke dalam membran sel secara bebas. Proses produksi nitrit oksida diawali dari terpaparnya makrofag oleh lipopolisakarida dari bakteri sehingga jalur produksi *reactive nitrogen intermediate* (RNI) terinduksi. Jalur produksi RNI dimulai dari proses perubahan L-Arg menjadi L-Cit yang membutuhkan *flavin adenine dinucleotidase* (FAD), *flavin mononucleotidase* (FMN), NADP yang tereduksi (NADPH) dan bentuk tereduksi dari biopretin (BH<sub>4</sub>) dengan bantuan enzim *nitric oxide synthase* (NOS). Proses ini menghasilkan molekul nitrit oksida yang dapat teroksidasi menjadi senyawa RNI seperti *dinitrogen trioxide* (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) dan *dinitrogen tetraoxide* (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Senyawa RNI tersebut dapat merubah senyawa-senyawa amin menjadi bentuk *N-nitroso compounds* (NOC) seperti *N-nitrosamines* dan *Nnitrosamides*.<sup>30-31,35</sup>



Gambar 3. Paparan LPS terhadap NO.  
Dikutip dari Morgan.<sup>41</sup>

## 2.5. Bidara Upas (*Merremia mammosa*)

### 2.5.1 Taksonomi

Kingdom : Plantea (Tumbuhan)

Subkingdom : Tracheobionta (berpembuluh)

Superdivisio : Spermatophyta (menghasilkan biji)

Divisio : Magnoliophyta (berbunga)

Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

Sub-kelas : Asteridae

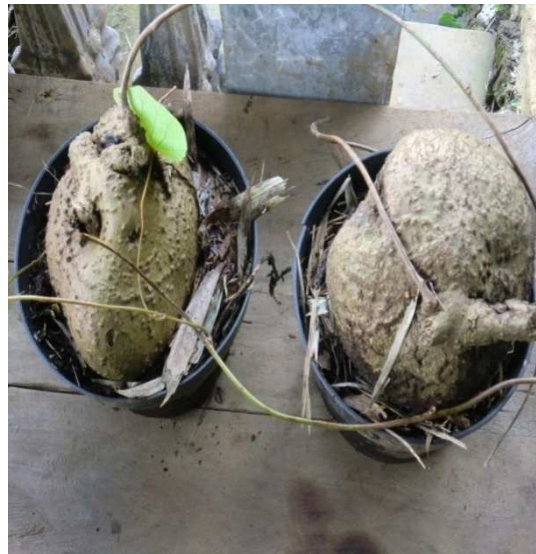
Ordo : Solanales



Familia : Convolvulaceae (suku kangkung-kangkungan)

Genus : *Merremia*

Spesies : *Merremia mammosa*.<sup>42-43</sup>



Gambar 4. Umbi bidara upas.

Dikutip dari Lasmidawati .<sup>4</sup>

#### 2.5.2 Khasiat dan Kandungan Kimia Bidara Upas (*Merremia mammosa*)

Bidara upas (*Merremia mammosa*) memiliki beberapa khasiat yaitu bermanfaat untuk mengobati, keracunan makanan, gigitan ular, kanker, kusta, syphilis, difteri, radang tenggorok, radang paru, radang usus buntu, typhus, sembelit, buang air besar darah dan lendir, muntah darah, kencing manis (DM), batu kandung kencing.

Kandungan kimia yang terdapat di dalam bidara upas (*Merremia mammosa*) yang berperan sebagai imunomodulator adalah:

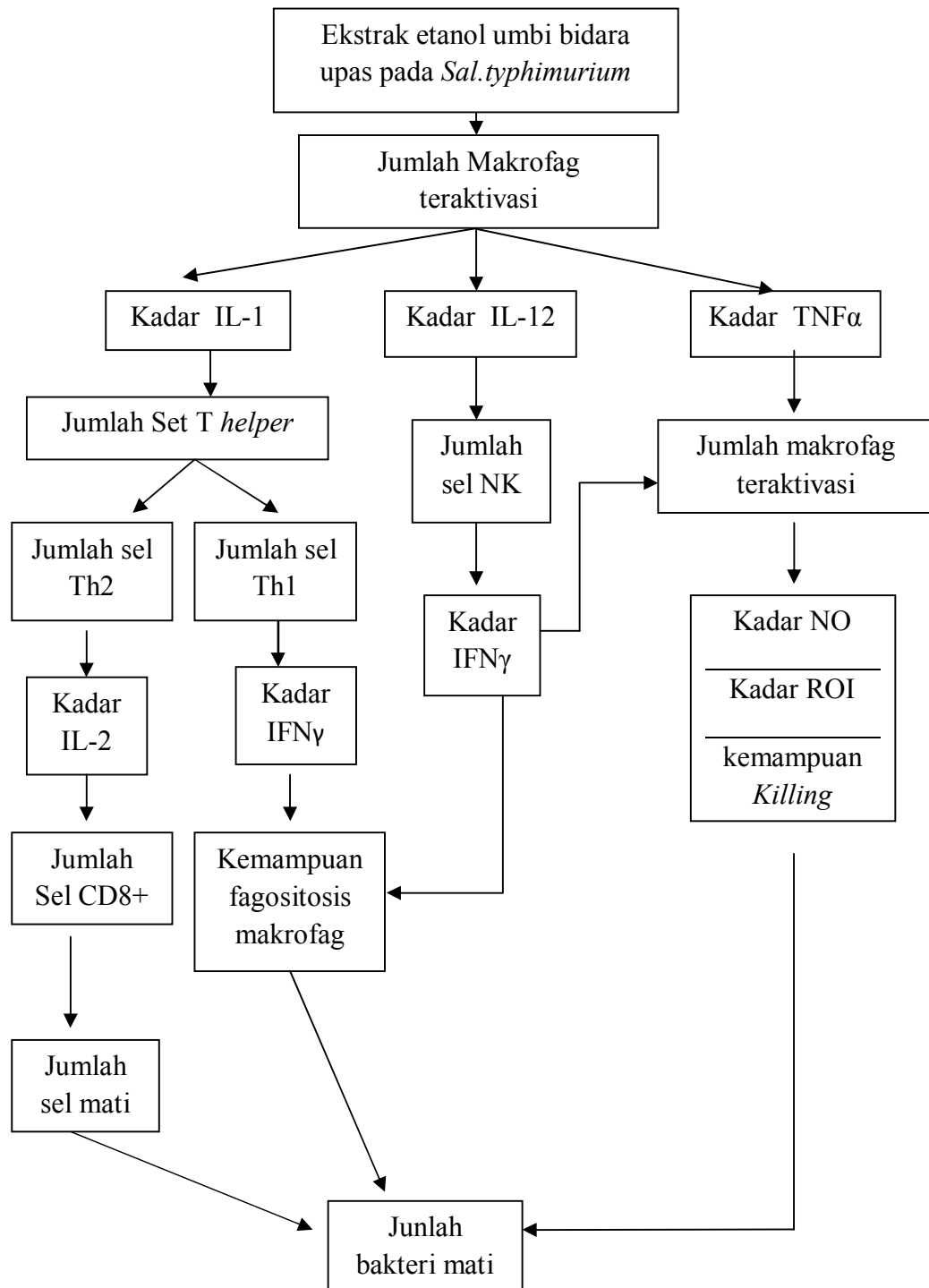
a) Flavonoid

Flavonoid ini bersifat lipofilik yang dapat merusak membran mikroba. Flavonoid yang terdapat pada suatu tanaman bisa meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel  $CD4^+$ , kemudian menyebabkan sel Th1 teraktivasi. Sel Th1 yang teraktivasi akan mempengaruhi SMAF, yaitu molekul-molekul termasuk  $IFN\gamma$  yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengalami peningkatan metabolik, motilitas dan aktivitas fagositosis secara cepat dan lebih efisien dalam membunuh, bakteri atau mikroorganisme patogen.<sup>5-44</sup>

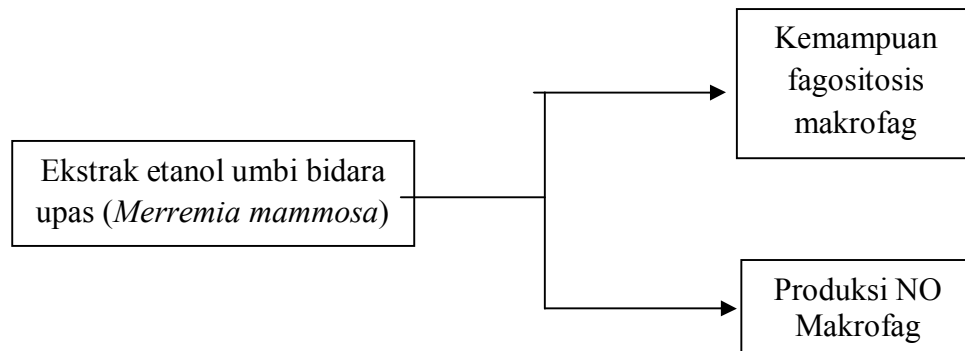
b) Alkaloid

Alkaloid ini juga mempunyai aktivitas sebagai antibakteri. Mekanismenya dengan membentuk hambatan kompetitif adhesi protein mikroba ke reseptor polisakarida inang.<sup>7</sup>

## 2.6 Kerangka Teori



## 2.7 Kerangka Konsep



## 2.8. Hipotesis

### 2.8.1. Hipotesis Mayor

Ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*) berbagai dosis dapat meningkatkan respon makrofag pada mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*).

### 2.8.2. Hipotesis Minor

1. Ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*) berbagai dosis yaitu, 0,32mg/mencit, 1,6mg/mencit, 8mg/mencit dapat meningkatkan fagositosis makrofag pada mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*).
2. Ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*) berbagai dosis yaitu, 0,32mg/mencit, 1,6mg/mencit, 8mg/mencit dapat meningkatkan

produksi nitrit oksida (NO) makrofag pada mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak etanol umbi bidara upas (*Merremia mammosa*).